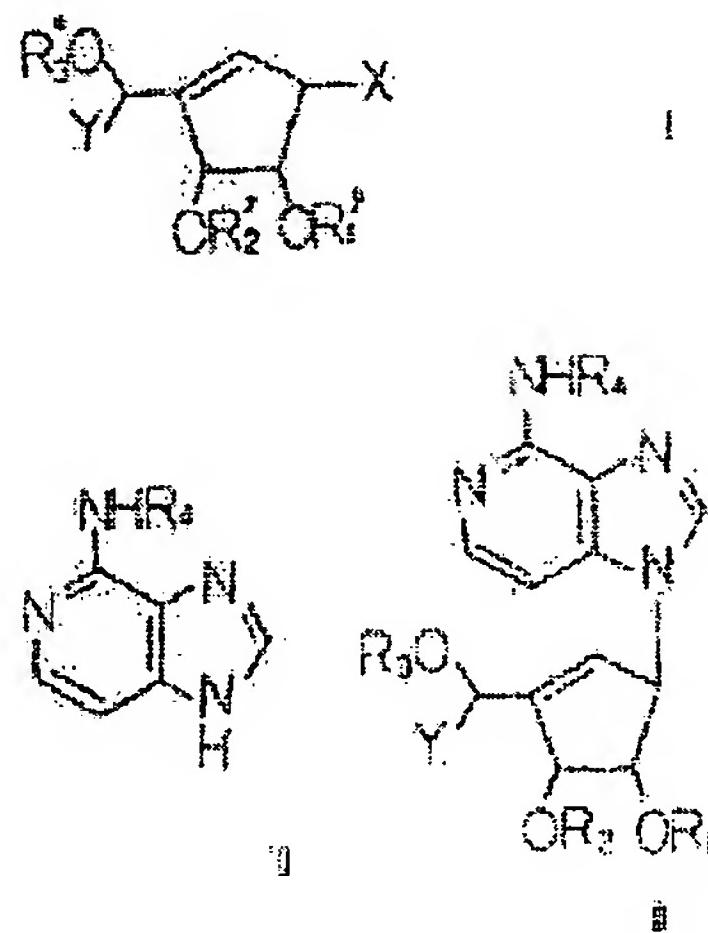


6'-C-ALKYL-3-DEAZANEPLANOCIN A DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND USE**Publication number:** JP4327587 (A)**Publication date:** 1992-11-17**Inventor(s):** OHARA TAKUMI; SHUTO SATOSHI; TORIYA MINORU; FUJIWARA TATSURO +**Applicant(s):** ASAHI CHEMICAL IND +**Classification:****- international:** A61K31/52; A61P31/12; C07C309/66; C07C309/71; C07C43/172; C07D471/04; C07F7/18; A61K31/519; A61P31/00; C07C309/00; C07C43/00; C07D471/00; C07F7/00; (IPC1-7): A61K31/52; C07C309/66; C07C309/71; C07C43/172; C07D471/04; C07F7/18**- European:** C07D471/04**Application number:** JP19910122820 19910426**Priority number(s):** JP19910122820 19910426**Also published as:** EP0510260 (A2) EP0510260 (A3)**Abstract of JP 4327587 (A)**

PURPOSE: To obtain a novel compound having high chemotherapeutic coefficient and high safety and useful as an antiviral agent by reacting a cyclopentene derivative with a 3-deazaadenine derivative in an inert solvent and eliminating protecting group from the reaction product.

CONSTITUTION: A compound of formula I (Y is lower alkyl; R₁' to R₃' are OH-protecting group; X is electron-attracting eliminable group) is made to react with a compound of formula II (R₄ is H or amino-protecting group) in an inert solvent (e.g. THF) in the presence of 2-5 equivalent of a base (e.g. sodium hydride) and 1-2 equivalent of a crown ether (based on the compound of formula I) e.g. at room temperature to obtain the objective compound of formula III (R₁ to R₃ are same as R₁' to R₃'), e.g. 6'-C-methyl-3-deazaneplanocin A derivative.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-327587

(43)公開日 平成4年(1992)11月17日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 序内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-------|---------|-----|--------|
| C 07 D 471/04 | 107 E | 8829-4C | | |
| A 61 K 31/52 | ADY | 7252-4C | | |
| C 07 C 43/172 | | 8619-4H | | |
| 309/66 | | 9160-4H | | |
| 309/71 | | 9160-4H | | |

審査請求 未請求 請求項の数12(全 12 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-122820

(22)出願日 平成3年(1991)4月26日

(71)出願人 000222761

東洋醸造株式会社

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1

(72)発明者 尾原 巧

静岡県田方郡函南町大土肥59-1

(72)発明者 周東 智

静岡県田方郡修善寺町牧之郷690-10

(72)発明者 鳥屋 実

静岡県田方郡大仁町三福854-1

(72)発明者 藤原 達郎

静岡県田方郡韭山町韭山310

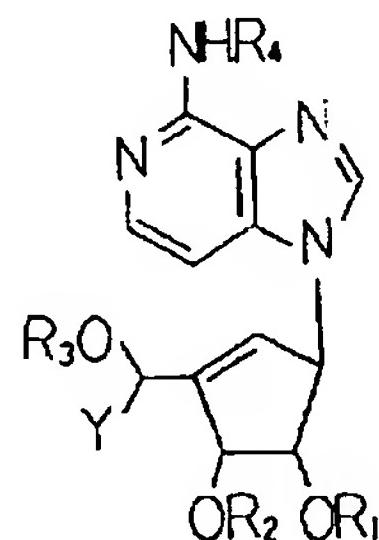
(74)代理人 弁理士 小野 信夫 (外1名)

(54)【発明の名称】 6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA誘導体、その製造法およびその用途

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I)

【化25】



ラノシンA誘導体(I)は優れた抗ウイルス作用を示し、しかも、ネプラノシン等に比べ、その細胞毒性は極めて低く、その化学療法係数が大きいものである。従って、安全性の高い抗ウイルス剤として有利に利用することができる。

(I)

(式中、Yは低級アルキル基を示し、R₁、R₂およびR₃は水素原子または水酸基保護基を示し、R₄は水素原子またはアミノ保護基を示す)で表わされる6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA誘導体及びその塩、その製造法並びにそれらを有効成分とする抗ウイルス剤。

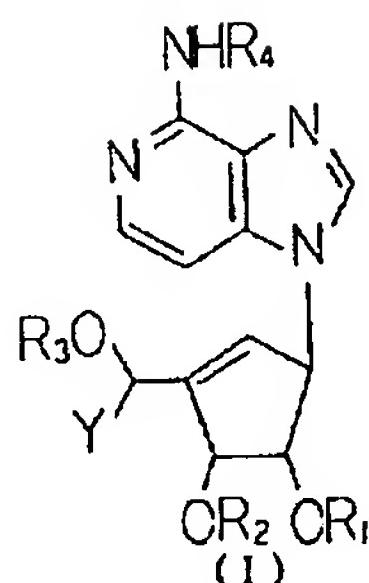
【効果】本発明の6'-C-アルキル-3-デアザネブ

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

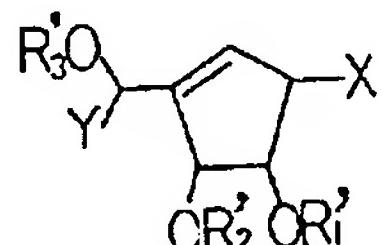
【化1】



(式中、Yは低級アルキル基を示し、R₁、R₂およびR₃は水素原子または水酸基保護基を示し、R₄は水素原子またはアミノ保護基を示す)で表わされる6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA誘導体またはその塩。

【請求項2】 一般式(VII)

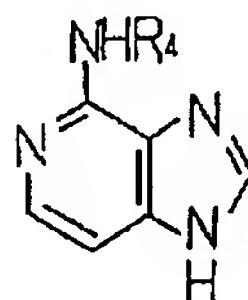
【化2】



(VII)

(式中、Yは低級アルキル基を、R₁'、R₂'およびR₃'は水酸基保護基を示し、Xは電子吸引性脱離基を示す)で表されるシクロペンテン誘導体と、式(VIII)

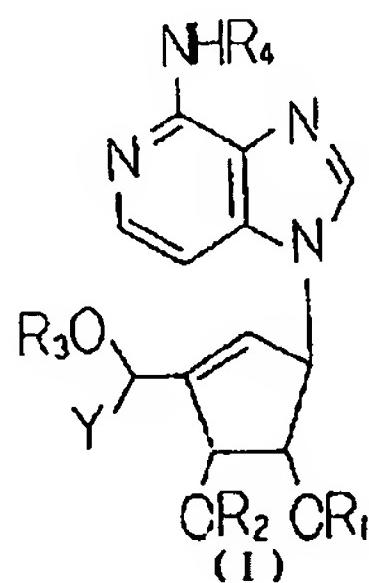
【化3】



(VIII)

(式中、R₄は水素原子またはアミノ保護基を示す)で表される3-デアザアデニン誘導体とを不活性媒体中で反応させ、必要により反応生成物から保護基を脱離せしめることを特徴とする式(I)

【化4】

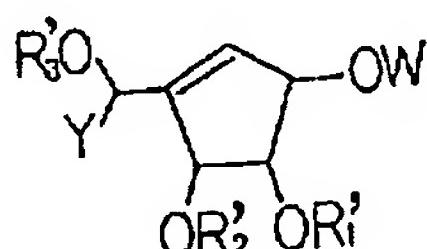


2

(式中、Yは前記した意味を有し、R₁、R₂およびR₃は水素原子または水酸基保護基を示し、R₄は水素原子またはアミノ保護基を示す)で表される6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA誘導体またはその塩の製造法。

【請求項3】 式(VII)で表されるシクロペンテン誘導体が次の式(VI)

【化5】

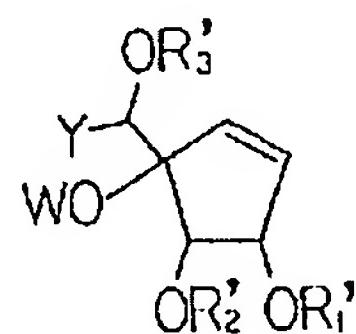


(VI)

(式中、Yは低級アルキル基を、R₁'、R₂'およびR₃'は水酸基保護基を示し、Wはアシリル基を示す)で表される化合物を不活性媒体中で置換または変換することにより得られたものである請求項第2項記載の6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA誘導体またはその塩の製造法。

【請求項4】 式(VI)で表される化合物が次の式(V)

【化6】



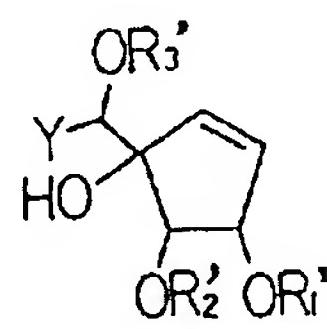
(V)

(式中、Yは低級アルキル基を、R₁'、R₂'およびR₃'は水酸基保護基を示し、Wはアシリル基を示す)で表される化合物を不活性媒体中、Pd、Ni、Hgの少なくとも1種またはそれらの少なくとも1種を含有する化合物からなる群より選択された触媒の存在下アリル転位させることにより得られたものである請求項第3項記載の6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA誘導体またはその塩の製造法。

【請求項5】 式(V)で表される化合物が次の式(I)

40 V

【化7】



(IV)

(式中、Yは低級アルキル基を、R₁'、R₂'及びR₃'は水酸基保護基を示す)で表される化合物を不活性媒体中

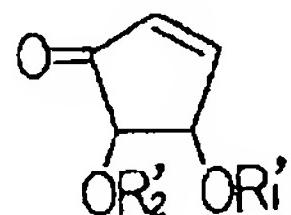
3

でアシリル化することにより得られたものである請求項第4項記載の6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA誘導体またはその塩の製造法。

【請求項6】 式(IV)で表される化合物が次の式(I)

I)

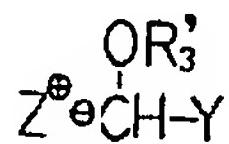
【化8】



(II)

(式中、R₁'およびR₂'は水酸基保護基を示す)で表されるシクロペンテノン誘導体に次の式(III)

【化9】

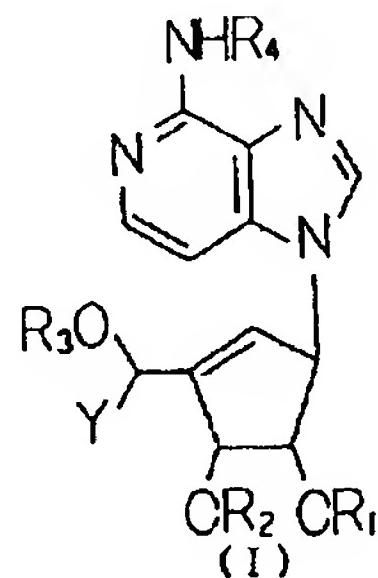


(III)

(式中、Yは低級アルキル基、R₃'は水酸基保護基を示し、Zはアルキルアニオンを安定化させるカウンターカチオンを示す)で表される化合物を、不活性媒体中反応させることにより得られたものである請求項第5項記載の6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA誘導体またはその塩の製造法。

【請求項7】 一般式(I)

【化10】



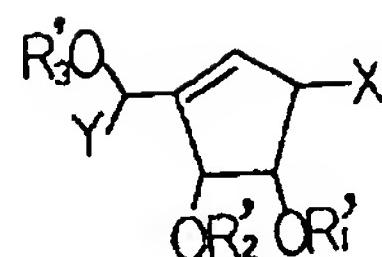
(式中、Yは低級アルキル基を示し、R₁、R₂およびR₃は水素原子または水酸基保護基を示し、R₄は水素原子またはアミノ保護基を示す)で表わされる6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗ウイルス剤。

【請求項8】 一般式(VII)

【化11】

(3)

4

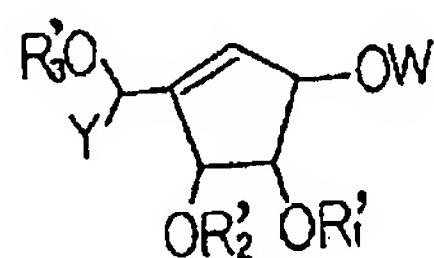


(VII)

(式中、Yは低級アルキル基を、R₁'、R₂'およびR₃'は水酸基保護基を示し、Xは電子吸引性脱離基を示す)で表されるシクロペンテン誘導体。

10 【請求項9】 式(VI)

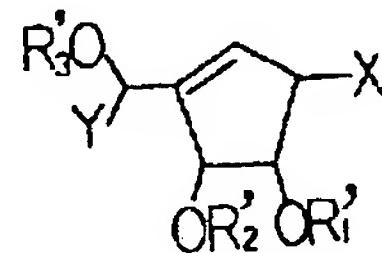
【化12】



(VI)

(式中、Yは低級アルキル基を、R₁'、R₂'およびR₃'は水酸基保護基を示し、Wはアシリル基を示す)で表される化合物を不活性媒体中で置換または変換することを特徴とする次の式(VII)

【化13】

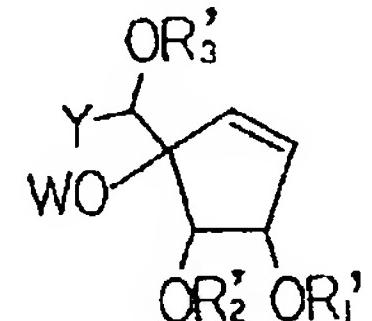


(VII)

で表されるシクロペンテン誘導体の製造法。

30 【請求項10】 式(VI)で表される化合物が次の式(V)

【化14】



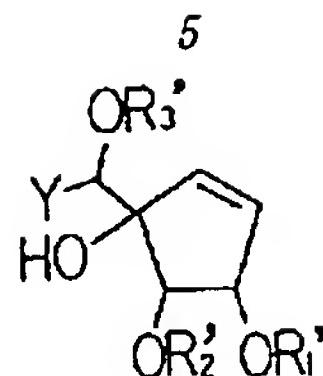
(V)

(式中、Yは低級アルキル基を、R₁'、R₂'およびR₃'は水酸基保護基を示し、Wはアシリル基を示す)で表される化合物を不活性媒体中、Pd、Ni、Hgの少なくとも1種またはそれらの少なくとも1種を含有する化合物からなる群より選択された触媒の存在下アリル転位させることにより得られたものである請求項第9項記載のシクロペンテン誘導体の製造法。

【請求項11】 式(V)で表される化合物が次の式(I)

V)

【化15】

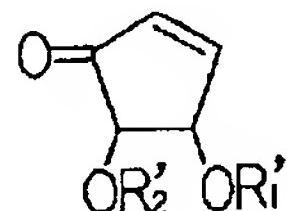


(式中、Yは低級アルキル基を、R₁'、R₂'及びR₃'は水酸基保護基を示す)で表される化合物を不活性媒体中でアシル化することにより得られたものである請求項第10項記載のシクロペンテン誘導体の製造法。

【請求項12】 式(IV)で表される化合物が次の式

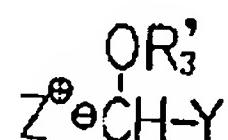
(II)

【化16】



(式中、R₁'およびR₂'は水酸基保護基を示す)で表されるシクロペンテノン誘導体に次の式(III)

【化17】



(式中、Yは低級アルキル基、R₃'は水酸基保護基を示し、Zはアルキルアニオンを安定化させるカウンターカチオンを示す)で表される化合物を、不活性媒体中反応させることにより得られたものである請求項第11項記載のシクロペンテン誘導体の製造法。

【発明の詳細な説明】

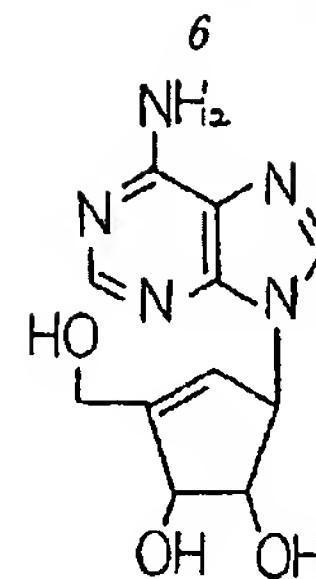
【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規なネプラノシンAの誘導体に関し、更に詳細には、医薬、特に抗ウイルス剤として有用なネプラノシンAの誘導体及びその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】 ネプラノシンAは、微生物である、アンブライエーラ・スピーシーズ (*Ampullariella sp.*) A 1079の產生する、次の式(IX)、

【化18】

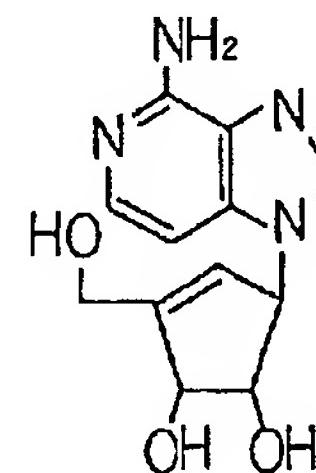


10

で表される制癌作用および植物病原菌糸状菌成育阻害作用を有する抗生物質であるが(特開昭54-154792号)、近年、このものは更に抗ウイルス作用をも有することが見出され(ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 1985, P.84-89)、抗ウイルス剤としての利用も検討されている。

【0003】一方、次の式(X)

【化19】



20

で表される3-デアザネプラノシンAも抗ウイルス活性を有する化合物として知られている(J. Med. Chem. Vol. 32, 1442-1446(1989))。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、ネプラノシンAやデアザネプラノシンAは、抗ウイルス作用に比して細胞毒性が高いという傾向があり、これらを医薬として使用する場合に無視しえない問題であった。従つて、より抗ウイルス作用が高くしかも細胞毒性の低い化合物の開発が望まれている。

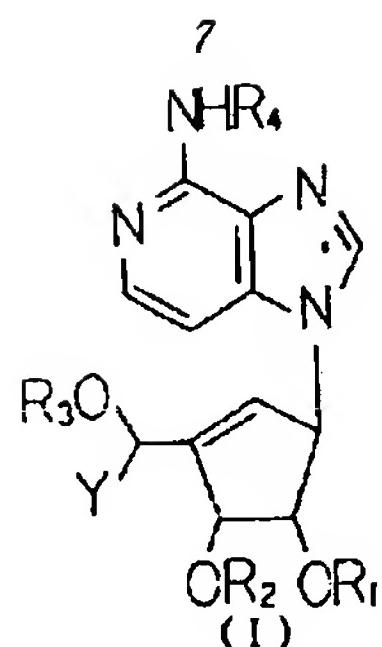
【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、前記問題点を解決し、より優れた抗ウイルス剤を得べく鋭意研究を行なった結果、下記式(I)で表される6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンAは良好な抗ウイルス作用を有し、しかもその細胞毒性も低いことを見出し、本発明を完成した。

【0006】 すなわち本発明の第一の目的は、次の式

(I)

【化20】



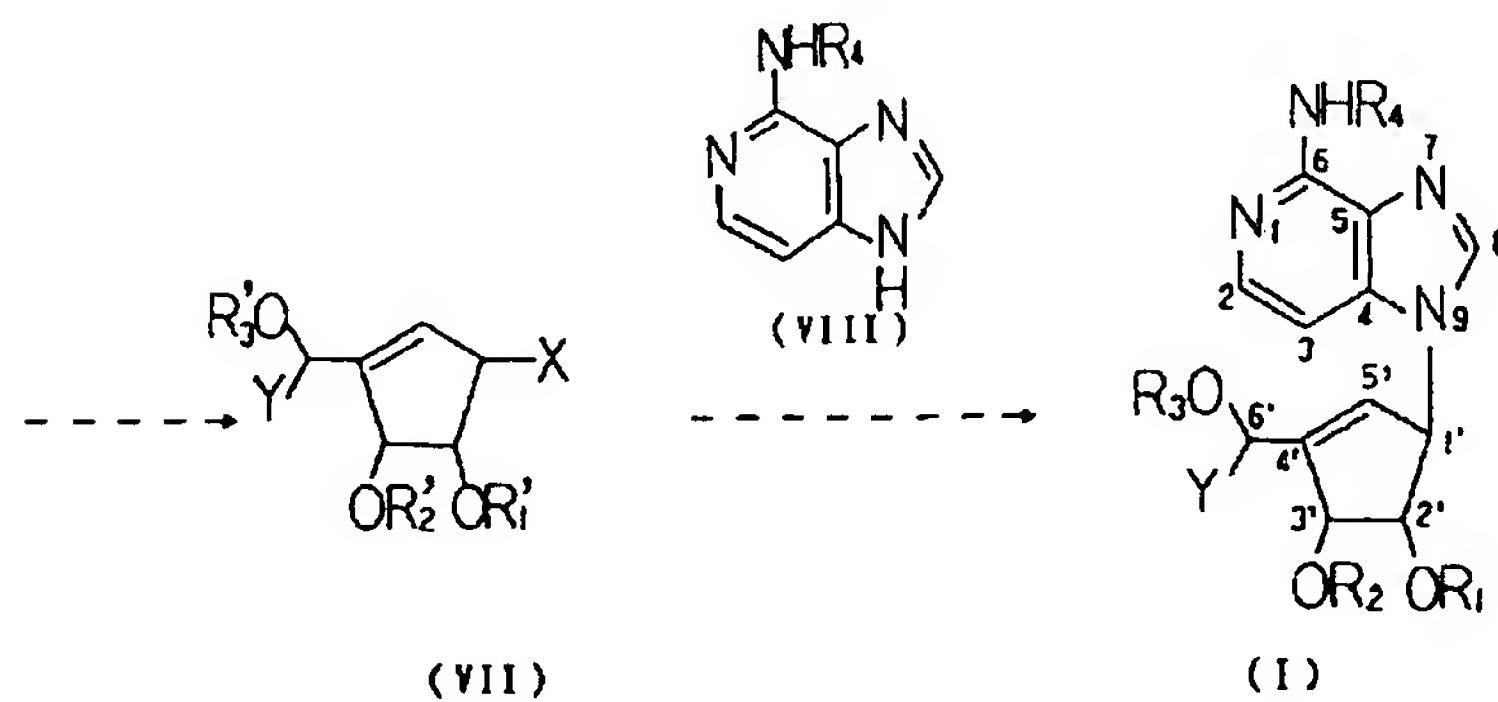
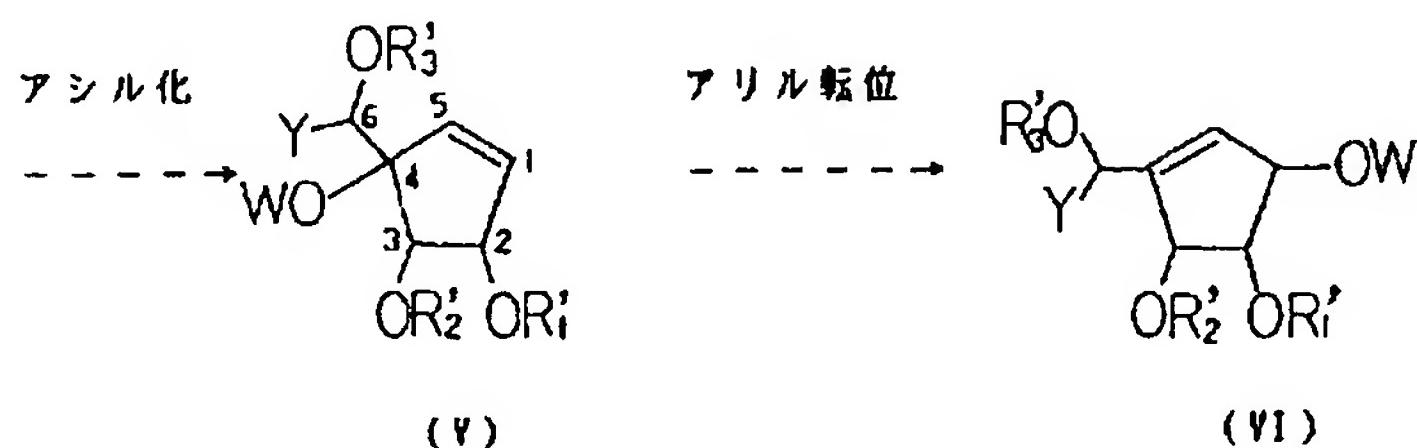
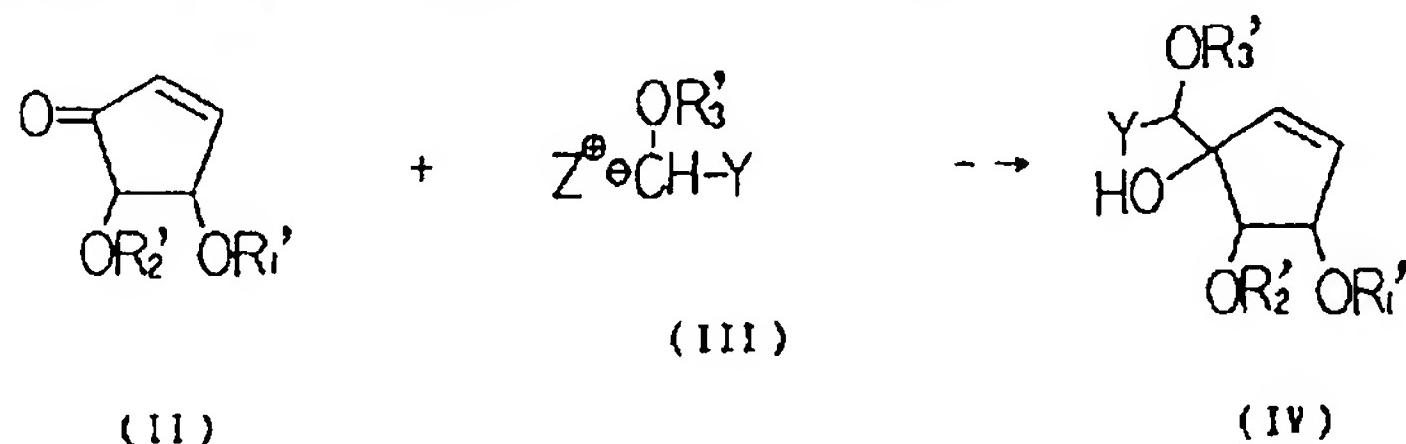
(式中、Yは低級アルキル基を示し、R₁、R₂およびR₃は水素原子または水酸基保護基を示し、R₄は水素原子またはアミノ保護基を示す)で表わされる6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA誘導体またはその塩を提供するものである。また、本発明の他の目的は、6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンAの製造法を提供するものである。更に、本発明の他の目的は、6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンAを有効成分として含有する抗ウイルス剤を提供するものである。

【0007】本発明の6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA(I)における低級アルキル基としては、炭素数1～4程度の直鎖または分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロ

- 10 ピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、tert-ブチル基等の飽和アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、トリクロロメチル基等の含ハロゲンアルキル基、エテニル基、エチニル基等の不飽和アルキル基などが挙げられる。
- 【0008】本発明の6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA(I)は、例えば次の何れかの方法によって製造することができる。
- 【0009】方法1：下記の反応式に従い、式(I)で表されるシクロペンテノン誘導体と、式(III)で表される化合物を不活性媒体中で反応させて、式(IV)で表される化合物を得、次いでその4位水酸基をアシリ化して式(V)で表される化合物とする。この化合物(V)をアリル転位反応に付して式(VI)で表される化合物とした後、当該化合物の1位置換基を置換もしくは変換して式(VII)で表される化合物とし、これに式(IV)で表される3-デアザアデニン誘導体を反応せしめ、必要に応じて、反応生成物から保護基を脱離せしめることにより、目的化合物である6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA(I)を得る。

【0010】

【化21】

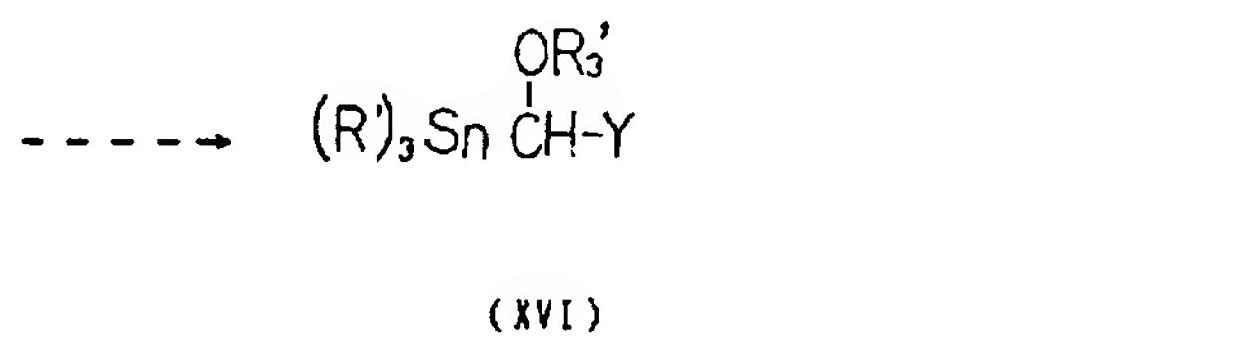
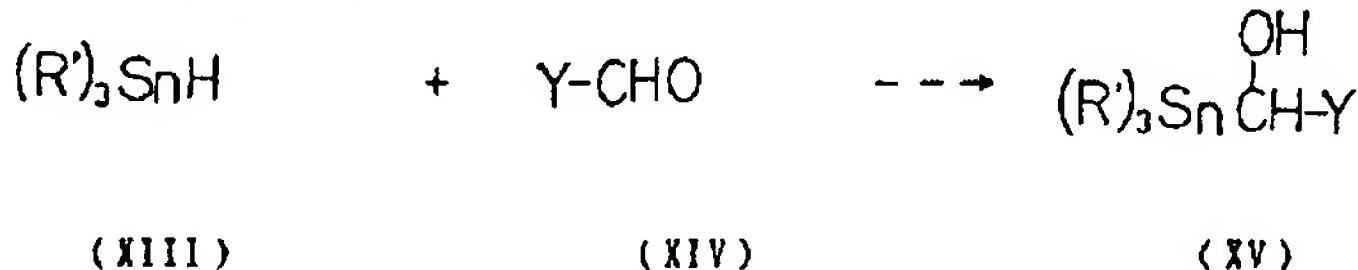


9

(式中、Y、R₁、R₂、R₃およびR₄は前記した意味を有し、R₁'、R₂'およびR₃'は水酸基保護基を、Xは電子吸引性脱離基を、Wはアシル基を、Zはアルキルアニオンを安定化させるカウンターカチオンを示す)

【0011】上記方法において水酸基保護基 R_1' ～ R_3' や、 R_1 ～ R_3 における水酸基保護基および R_4 におけるアミノ保護基は特に限定されるものではなく、通常、糖、核酸化学で用いられているものを適宜選択して利用することができる。また、上記水酸基保護基は、各々単独または一緒になって水酸基を保護するものであってもよい。特に好ましい水酸基保護基としては、化合物(I I)の1および2位の水酸基を同時に保護可能なイソブロピリデン等、ベンジリデン、エトキシメチレン基などのアセタール型の保護基、その他 t -ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルメチルシリル基などのシリル系保護基、ベンジル、メトキシメチル基などのエーテル系保護基が挙げられる。また、好ましいアミノ保護基としては、導入、脱保護の容易なベンゾイル基、フタロイル基などのアシル保護基、ベンジルオキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル基などのウレタン型保護基が挙げられる。

【0012】出発原料である化合物（II）は、例えばテ*



(式中、R'はアルキル基を示し、Y、R₃およびZは前記した意味を有する)

【0015】化合物(II)と(III)の反応は、不活性媒体中で行なえばよく、不活性媒体としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒等が例示される。この反応は、通常、化合物(II)に対し化合物(III)を当量以上使用すればよく、好ましくは、1～2当量の化合物(III)を用いればよい。反応温度は特に限定されないが、通常は室温以下で行なえばよく、好ましくはドライアイス-アセトン冷却下で行なわれる。また反応は、通常1時間ないし一夜おこなわれる。

【0016】次に、得られた化合物(IV)は、常法に従いカルボン酸またはカルボン酸エステル、カルボン酸ハライド、カルボン酸無水物等のカルボン酸誘導体によりアシル化される。アシル基(W)としては、当該アシル

*トラヘドロン・レターズ、第31巻、第1509~1512頁(Tetrahedron Lett., Vol 31, 1509-1512(1990))等に記載の方法に準じて得ることができる。

【0013】また、他の出発原料である化合物(III)のカウンターカチオン(乙)は、アルキルアニオンを安定化せるものであり、例えばイオン化傾向の大な金属のカチオンが挙げられ、具体的にはLi、Al、Zn、Mg、Ti等、特に好ましくはLiが挙げられる。このカウンターカチオンは、例えば、アルキル基、ハロゲン等の置換基を有していても良い。

10 シ等の置換基を有していても良い。

【0014】この化合物(III)は、例えば下式に従い、アルキルスズ化合物(XIII)にアルデヒド(XIV)を作用させ、得られた化合物(XV)の水酸基を保護基R₃'にて保護して化合物(XVI)にした後、これにn-ブチルリチウム等のアルキル金属化合物を作用させることにより調製される。水酸基保護基R₃'としては、メトキシメチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのエーテル型およびシリル型の水酸基保護基が挙げられる。

【化 2 2】

ンソイル基、ホルミル基等が挙げられるが、このうちアセチル基が特に好ましい。このアシル化反応は、不活性媒体中、例えばテトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒またはN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキサイド（DMSO）、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒中で、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等の塩基の存在下、通常は加熱条件下で、数時間から数日、時には数十日行なわれる。この反応においては、化合物（IV）に対しカルボン酸もしくはその誘導体を通常過剰量用いればよく、好ましくは4~10当量用いればよい。また、塩基は通常8~2

0当量程度が使用される。

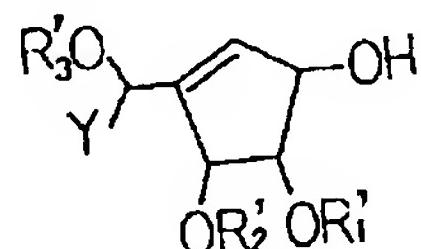
【0017】上のアシル化反応により得られた化合物(V)は、アリル転位反応に付され、化合物(V)の4位アシルオキシ基(WO)が1位に転位した化合物(VI)とされる。このアリル転位反応は、不活性媒体中、例えば、THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒やベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒中、Pd、Ni、Hgの少なくとも1種またはそれらの少なくとも1種を含有する化合物を触媒として行なわれる。

【0018】触媒である、Pd、Ni、Hgの少なくとも1種またはそれらの少なくとも1種を含有する化合物としては、これら金属の2価の塩が好ましく、特に、ジハロゲン化パラジウムであるパラジウムクロライドおよびジハロゲン化ニッケルであるニッケルジクロライドが好ましい。このアリル転位反応は、適当量(例えば、0.01~0.5当量)の触媒を用い、好ましくは適当量(例えば、0.1~1当量)のベンゾキノンを用いるとよく、加熱条件下(例えば、60~100°C程度)で、数時間程度反応させればよい。

【0019】このようにして得られた化合物(VI)は、次にその1位アシルオキシ基を電子吸引性脱離基(X)に変えられ、化合物(VII)とされる。電子吸引性脱離基としては、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基やハロゲン基が例示され、好ましいものとしては、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0020】化合物(VII)のうち、Xがスルホニルオキシ基である化合物は、化合物(VI)の1位のアシル基(W)を脱アシル化して式(VI')

【化23】



(VI')

で表される化合物とし、ついでこれにp-トルエンスルホニルクロライド、メタンスルホニルクロライド、トリフルオロメタンスルホニルクロライド等のスルホニルクロライドを作用させれば良い。

【0021】脱アシル化反応は、水またはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、2~5当量程度の、無水炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下、化合物(VI)を通常0~40°C程度の温度で30分~一夜処理すれば良い。

【0022】また、化合物(VI')とスルホニルクロライドとの反応は、THF、ジエチルエーテル等のエーテ

ル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒またはDMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒中、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等の塩基の存在下、通常0~40°C程度の温度で1~3日程度行なえば良い。

【0023】一方、Xがハロゲン原子である化合物(VI'I)は、化合物(VI')の水酸基を公知の方法、例えばチオニルクロライドを用いる方法や四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法等によってハロゲン置換すれば良く、または化合物(VI)にハロゲン化アルカリ金属(例えば、NaI、LiI、KI)等を作用させても良い。以上の様にして得られた化合物(VII)は、最後に3-デアザアデニン誘導体(VIII)と反応させることにより、本発明の目的化合物(I)を得ることができる。

【0024】この反応は、不活性媒体中、例えば、DMF、DMSO、N,N-ジメチルアセタミド(DMA)、アセトニトリル、THF等の非プロトン性溶媒中、通常は化合物(VII)に対し2~5当量の塩基と1~2当量のクラウンエーテルの存在下、通常2~5当量程度の3-デアザアデニン誘導体(VIII)を室温または加熱下で1時間~1日程度反応せしめることにより行なわれる。この反応における塩基としては、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム等が、クラウンエーテルとしては、例えば15-クラウン-5、18-クラウン-6等がそれぞれ用いられる。

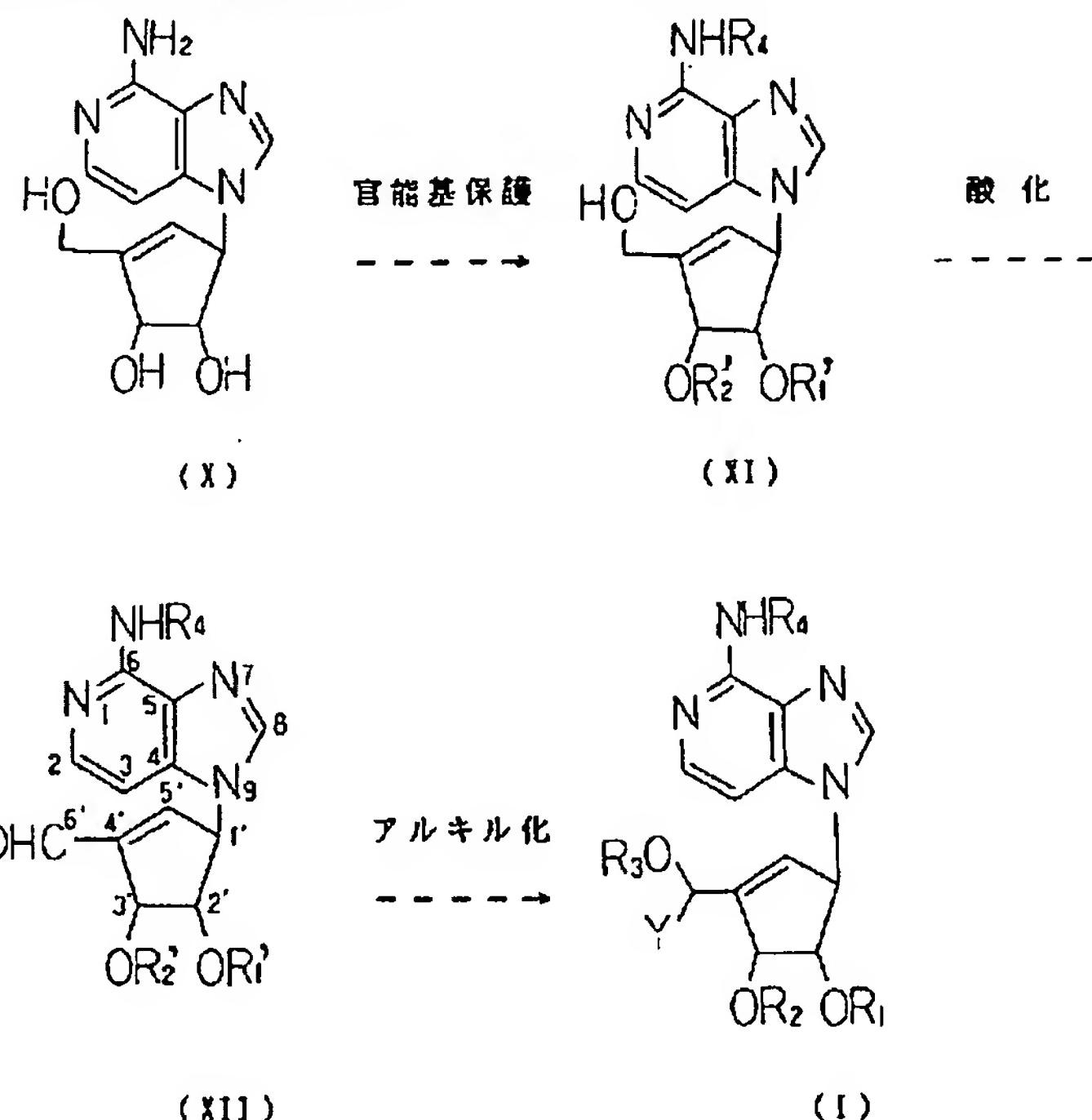
【0025】なお、3-デアザアデニン誘導体(VIII)は、文献(Chem. Pharm. Bull. 12, 866 (1964))記載の方法またはこれに準じて調製できる。また、当該化合物の6位アミノ基は保護されていても良いが、上記反応を行なうためには保護されていないほうが好ましい。

【0026】叙上の如くして調製された本発明化合物において、R_{1'}~R_{3'}の保護基およびR₄における保護基は、所望により脱保護反応により除去することができる。この脱保護反応は、常法に従い、水、メタノール等のアルコール系溶媒、塩化メチレン等の塩素系溶媒、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、THF等のエーテル系溶媒等中で、塩酸、硫酸などの鉱酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、HBr/酢酸、HBr/トリフルオロ酢酸等の鉱酸-有機酸混合物、BBr₃、BCl₃等のホウ素化合物を作用させるか、パラジウム、ロジウム等の触媒を用いて接触還元することによりおこなわれる。

【0027】方法2: 本発明の6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA(I)は、例えば次の式に従い、3-デアザネプラノシンA(I)の6位アミノ基および2'および3'位の水酸基を保護してアミノ保護体(XI)とした後、これを酸化して6'-ホルミル体(XI I)とし、当該ホルミル体をアルキル化剤でアルキル化し、所望により、その6'位の水酸基を保護化し、また

13

はそれらの保護基を除去することにより製造される。



(式中、R_{1'}およびR_{2'}は水酸基の保護基を、R₃は水素原子または水酸基保護基を、R₄は水素原子またはアミノ保護基を示し、Yは低級アルキル基を意味する)

【0028】上記方法における、3-デアザネプラノシンA(X)のアミノ基および水酸基の保護は特に限定されるものではなく、通常、糖、核酸化学で用いる方法によって行なうことができる。特に、R₄については、アミノ保護基を選択することが好ましく、例えば好ましいアミノ保護基としては、酸化およびアルキル化反応条件で安定であり、しかも導入、脱保護の容易なベンゾイル基、フタロイル基などのアシル保護基、ベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルなどのウレタン型保護基が挙げられる。また、好ましい水酸基保護基としては、2'および3'の水酸基を同時に保護可能なイソプロピリデン等、ベンジリデン、エトキシメチレンなどの保護基、その他t-ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルメチル基などのシリル保護基、ベンジル、メトキシメチル基などのエーテル系保護基が挙げられる。

【0029】アミノ保護体(XI)の酸化は、不活性溶媒中、クロム酸系、マンガン酸系等の酸化剤を用いることにより行なわれる。すなわち、メチレンクロライド、クロロホルム、ジクロロエタン等の塩素系溶媒中、過剰量のMnO₂、BaMnO₄等の酸化剤を用い、室温ないし還流条件下で酸化反応が行なわれる。

【0030】上記の酸化反応で得られた6'-ホルミル体(XII)は、更にアルキル化され、必要に応じてその6'位の水酸基を保護化し、またはそれらの保護基を脱保護することにより、本発明の6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA(I)を得ることができる。ア

ルキル化反応は、メチレンクロライド等の塩素系溶媒、THF等のエーテル系溶媒またはヘキサン等の炭化水素系溶媒中、6'-ホルミル体(XII)にメチルマグネシウムプロマイド、エチルマグネシウムプロマイド等のグリニヤール試薬、メチルリチウム、エチルリチウム等のアルキルリチウム、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム等のトリアルキルアルミニウム、トリメトキシメチルチタニウム、ジクロロジメチルチタニウム等の有機チタン試薬、ジメチル亜鉛、ジエチル亜鉛等の有機亜鉛試薬等のアルキル化剤を作用させることにより行なわれる。

【0031】6'-ホルミル体(XII)のアルキル化により生じた化合物の6'位の水酸基の保護は、前記R_{3'}の場合と同様に行なってもよく、また、糖、核酸化学において用いる方法によってアセチル基、ベンゾイル基等のアシル基で行なってもよい。また、アルキル化により得られた化合物からのアミノ保護基および水酸基の除去は、通常、糖、核酸化学で用いる方法によって行なうこ

とができる。

【0032】以上のようにして得られた6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA(I)を反応液から取り出すには、公知の分離、精製手段を利用することができる。例えば、反応に用いた溶媒を留去し、その残渣をメタノール等の溶媒に溶解し、これをシリカゲル等の吸着剤に吸着させた後、クロロホルム-メタノール系等の溶出溶媒で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより分離、精製することができる。

【0033】更に必要に応じ、6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA(I)を公知の方法でその医薬

上許容される非毒性塩とすることもできる。このような塩の例としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸の塩、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、リンゴ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩等が挙げられる。

【0034】本発明の6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA (I) にはいくつかの不斉炭素があり、これに基づく異性体が存在するが、その何れをも包含する。なお、方法1の化合物 (V) には、6位に関して2種の異性体が存在する。この異性体のうち、シリカゲルTLCにおいてR_fが低い異性体に由来する本発明化合物は、より抗ウイルス活性が優れているので好ましい。また、化合物 (VII) において、1位のX基は通常α配置であることが好ましいが、2位保護基のR_{1'}がアシル基である場合は、α配置であってもβ配置であっても良い。

【0035】本発明化合物 (I) またはその塩を抗ウイルス剤として用いるには、有効量の化合物 (I) またはその塩をそのままで、もしくは公知の担体とともに製剤化して投与すればよい。

【0036】投与方法としては、経口、非経口（例えば静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内等の注射投与、直腸内投与または点眼等）の投与方法を利用することができ、上記製剤化もこれら投与方法に応じて行なうことができる。例えば、剤型としては、錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、坐剤、点眼剤等が挙げられるが、その製造のために、これら製剤に応じた各種担体、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの経口剤は、澱粉、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスター、無機塩類などの賦形剤、澱粉、デキストリン、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスター、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどの結合剤、澱粉、ヒドロキシプロピルスター、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80などの界面活性剤、タルク、ロウ、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどの滑沢剤、流動性促進剤、着味剤、着色剤、香料などを使用することができる。

【0037】また、本発明化合物 (I) またはその塩は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル

剤としても使用することができる。非経口剤は希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどを用いることができる。さらに必要に応じ、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアルなどに充填後凍結乾燥し、使用直前に希釈剤で再調整することができる。さらに必要に応じ、適宜等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤などを加えてもよい。

【0038】本発明化合物 (I) またはその塩の投与量は、投与経路、被投与者の年齢、体重、症状等によって異なるが、一般には、大人一人当たり化合物 (I) として1日5mg～1g程度、好ましくは25～500mg程度とし、これを1～3回に分けて投与すればよい。

【0039】次に、叙上の如くして得られた6'-C-アルキル-3-デアザネプラノシンA (I) について、その薬理作用を検討した結果を示す。

【0040】(1) 抗ウイルス作用

抗ウイルス作用はアンチマイクロバイアル・エージェント・アンド・ケモセラピー、第24巻、第3号、第353～361頁 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 24, No. 3, P. 353～361(1983)) の試験法を一部変更して以下の通り行った。即ちVero細胞 (FLLOW社製、大日本製薬社販売、国立予防衛生研究所にて分与可能) 3×10^5 細胞/m²を浮遊させたイーグルの最小必須培地 (10%牛胎児血清含有) 液200μlを98穴平底プレート中で培養し、密集单層培養した後、該培養液を取り除き、被験化合物を含むイーグルの最小必須培地 (3%牛胎児血清含有) 液90μlを加え、予め薬剤無添加下における50%培養細胞感染量 (Tissue culture infections dosis 50%; TCID₅₀) を決定しておき、決定されたTCID₅₀の100倍濃い濃度のウィルス液10μlを先に調製した培養プレートに接種して、さらに36時間、37℃、5%CO₂下で培養し、顕微鏡下で細胞変性効果 (CPE) を観察し、最小ウイルス増殖阻害濃度の判定を行った。

【0041】(2) 細胞毒性の測定

5×10^4 細胞/m²のVero細胞を浮遊させたイーグルの最小必須培地 (10%牛胎児血清含有) 液100μlと被験化合物とを、該培地液100μlに加えて98穴平底プレート中で72時間培養し、ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッド、第65巻、第55～63頁 (J. Immunol. Methods, 65, 55～63(1983)) に記載されたMTT測定法により被験化合物の細胞毒性を測定した。細胞毒性は、細胞増殖を50%抑制する濃度 (ID₅₀) として示した。これらの結果を第1表に示す。

【0042】

第 1 表

| 最小ウイルス増殖阻害 | 最小細胞毒性 | 化学療法係数 |
|------------|--------|--------|
| | | |

| 被 駿 化 合 物 | 濃 度 (M I C) (μ g/ml) | 濃 度 (M T C) (μ g/ml) | (MTC/MIC) |
|------------------|------------------------------|------------------------------|-----------|
| 6'-メチル-3- | | | |
| デアザネプラノシンA | 1.0 | 12.4 | 12.4 |
| 3-デアザネプラノ シンA | 0.24 | 0.55 | 2.3 |
| ネプラノシンA | 0.24 | 0.26 | 1.1 |

[0043]

【発明の効果】上記の薬理作用試験の結果から明らかなように、本発明の6'-C-アルキル-6-デアザネブランノシンA (I) は優れた抗ウイルス作用を示し、しかも、ネプラノシンに比べ、その細胞毒性は極めて低く、化学療法係数も大きいものである。また、この化合物をマウスに200mg/kg経口投与しても死亡例がないことから明らかなように安全性も高いものであり抗ウイルス剤として有利に利用することができるものである。

[0044]

【実施例】次に実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明は何らこれらによって限定されるものではない。なお、以下の実施例において、シリカゲルフルッシュカラムには、メルク Art. 9385 シリカゲルを使用した。

【0045】参考例 1

[1-(メトキシメチルオキシ)エチル]トリプチルチ
ンの合成：ジイソプロピルアミン32ml(230mm
ol)を無水テトラヒドロフラン(THF)400ml
中に加え、0℃にて攪拌した。このものに同温にて1.
6M プチルリチウム-ヘキサン溶液125ml(20
0mmol)を滴下した。5分後トリプチルチナハイド
ライド52.8ml(200mmol)を同温にて滴下
した。15分後、反応液を-76℃にまで冷却し、こ
れにアセトアルデヒド11.2ml(200mmol)
を無水THF50mlにて希釈した溶液を滴下した。3
0分後、反応液に飽和塩化アンモニウム水100mlを
加え、次いで反応液をヘキサン250ml中に注いだ。

ヘキサン層を水 500 ml にて洗浄し（2回）、硫酸ナトリウムにて乾燥後、ワットマン I p.s を通し、減圧下濃縮した。得られた残渣を無水塩化メチレン 50 ml の溶液とし、N,N-ジメチルアニリン 100 ml (790 mmol) を加え、この溶液を 0°C にて攪拌し、更にクロロメチルエーテル 22.8 ml (300 mmol) を滴下した。反応液を室温にもどし、一夜攪拌した後、これを 2 l のヘキサンに注ぎ、冷却した 0.5 N-HCl (500 ml × 2)、水 (500 ml × 1)、飽和炭酸水素ナトリウム水 (500 ml × 2) にて有機層を洗浄し、ワットマン I p.s 濾紙を通して減

圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラム（シリカゲル 500 g、ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル 25:1にて溶出）にて精製し、黄色いシリップ状物質として標題化合物を得た。収量 27.8 g (收率 38 %)

【0046】実施例 1

(2S, 3S, 4S)-2, 3-(イソプロピリデンジオキシ)-4-[1-(メトキシメチルオキシ)エチル]-4-ヒドロキシ-5-シクロペンテンの合成：参考例

20 1で調製された [1-(メトキシメチルオキシ)エチル]トリブチルチン 21.7 g (60 mmol) を無水 THF 240 ml 中加え、この溶液を-78℃に冷却攪拌した後、1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 37.4 ml (60 mmol) を滴下した。20分後、この反応液に、テトラヘドロン・レターズ、第31巻、第1509~1512頁 (Tetrahedron Lett., Vol 31, 1509-1512(1990)) に従って調製した (2S, 3S)-2, 3-(イソプロピリデンジオキシ)-5-シクロペンテン-4-オン 7.37 g (48 mmol) を60

30 ml の無水 THF に溶かした溶液を、-78℃で滴下した。2.5 時間同温にて反応させた後、反応液にクロロホルム 2 l を加え、水 400 ml と分液した。クロロホルム層をワットマン 1 ps 濾紙 (Whatman 社製；商品名) にて濾過した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラム (シリカゲル 400 g, ヘキサン : アセトン = 25 : 1) にて精製し、10.6 g (90%) の透明なシロップ状物質として標題化合物を得た。

MASS : FAB (Pos.) m/e ; 245 (MH^+)

40 【0047】実施例 2
(2S, 3S, 4S)-2,3-[1-(メトキシメチルオキシ)エチル]-4-アセトキシ-5-シクロペンテンの合成：上記実施例1で得た(2S, 3S, 4S)-2,3-[1-(メトキシメチルオキシ)エチル]-4-ヒドロキシ-5-シクロペンテン5.93g(24.3mmol)を塩化メチレン100ml中に加え、室温で攪拌し、これに無水酢酸9.17ml(97.2mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)2.97g(24.3mmol)及びトリ

エチルアミン 13.55 ml (97.2 mmol) を加えた。室温にて10日間攪拌した後、この反応液をクロロホルム 400 ml の中へ加え、水 80 ml にて洗浄した。有機層をワットマン I ps 濾紙にて濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラム（シリカゲル 90 g, ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1）にて精製し、標題化合物の6位の立体の違いによる2種類のジアステレオマーをそれぞれシロップ状物質として得た。R_f 値の高い方の立体異性体（R_f 0.38；メルク社製シリカゲル TLC プレート Art. t. 5715 ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）3.7 g (53%) R_f 値の低い立体異性体（R_f, 0.32；ヘキサン：酢酸エチル 3 : 1）2.0 g (29%) 両方の立体異性体ともそのマススペクトルは下の通りであった。

MASS : CI (Pos.) m/e ; 287 (MH⁺)

【0048】実施例 3

(1S, 2S, 3R) - 1 - アセトキシ - 2, 3 - (イソプロピリデンジオキシ) - 4 - [1 - (メトキシメチルオキシ) エチル] - 4 - シクロペンテンの合成：実施例 2 で得られた化合物である (2S, 3S, 4S) - 2, 3 - (イソプロピリデンジオキシ) - 4 - [1 - (メトキシメチルオキシ) エチル] - 4 - アセトキシ - 5 - シクロペンテン (R_f 値の低い方 (R_f = 0.32) の化合物) 1.55 g (54.2 mmol) を無水 THF 50 ml 中に加え、さらに Pd C 1%, (CH₃CN)₂ 71 mg (0.27 mmol) 及び 1, 4 - ベンゾキノン 235 mg (2.17 mmol) を加えてアルゴンガス雰囲気下で一夜還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラム（シリカゲル 100 g, ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）にて精製し、48.4 mg (31%) のシロップ状物質として標題化合物を得た。また 69.2 mg (45%) の出発原料を回収した。

MASS : FAB (Pos.) m/e ; 287 (MH⁺)

【0049】実施例 4

(1S, 2S, 3R) - 2, 3 - (イソプロピリデンジオキシ) - 4 - [1 - (メトキシメチルオキシ) エチル] - 1 - ヒドロキシ - 4 - シクロペンテンの合成：上記実施例 3 で得られた (1S, 2S, 3R) - 1 - アセトキシ - 2, 3 - (イソプロピリデンジオキシ) - 4 - [1 - (メトキシメチルオキシ) エチル] - 4 - シクロペンテン 44.0 mg (1.54 mmol) を 10 ml の無水メタノールに溶解し、無水炭酸カリウム 42.5 mg (3.08 mmol) を加え、室温にて 5.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、クロロホルム 100 ml 液とし、食塩水で洗浄後、クロロホルム層をワットマン I ps 濾紙で濾過紙、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラム（シリカゲル 20 g, ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）にて精製し、34.6 mg

(92%) のシロップ状物質として標題化合物を得た。

MASS : FAB (Pos.) m/e ; 245 (MH⁺)

【0050】実施例 5

(1S, 2S, 3R) - 1 - [(p - トルエンスルホニル) オキシ] - 2, 3 - (イソプロピリデンジオキシ) - 4 - [1 - (メトキシメチルオキシ) エチル] - 4 - シクロペンテンの合成：上記実施例 4 で得た (1S, 2S, 3R) - 2, 3 - (イソプロピリデンジオキシ) - 4 - [1 - (メトキシメチルオキシ) エチル] - 1 - ヒドロキシ - 4 - シクロペンテン 31.3 mg (1.29 mmol) を無水塩化メチレン 8 ml 中に攪拌させ、p - トルエンスルホニルクロライド 48.9 mg (2.57 mmol) 及びトリエチルアミン 71.5 μl (5.14 mmol) を加え、遮光して 2 日間室温にて攪拌した。反応液に水 20 ml を加え、次いでクロロホルム 50 ml を加えて分液し、有機層をワットマン I ps 濾紙にて濾過後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム（シリカゲル 40 g, ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）にて精製し、シロップ状物質として 38.2 mg の標題化合物を得た。

【0051】

MASS : FAB (Pos.) m/e ; 399 (MH⁺)

H¹-NMR (CDCl₃) δ ; 7.86 (d), 7.33 (d), 5.61 (s), 5.20 (m), 4.85 (d), 4.72 (t), 4.59 (q), 4.46 (q), 3.34 (s), 2.45 (s), 1.40 - 1.25 (m)

【0052】実施例 6

2', 3' - O - イソプロピリデン - 6' - C - メチル - 6' - O - (メトキシメチル) - 3 - デアザネプラノシン A の合成：3 - デアザアデニン 20.2 mg (1.5 mmol) を無水 DMF 2 ml 中に加えて攪拌した。次いで室温にて 50% NaH (油中) 72.4 mg (1.5 mmol) を加え、更に 15 - クラウン - 5 15.0 μl (0.75 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。この反応液に、実施例 6 で得たトシレート 30.0 mg (0.75 mmol) を無水 DMF 5.5 ml に溶かした溶液を加え、アルゴンガスで置換した後、80°C にて攪拌した。2 時間後室温にもどし、減圧下反応液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル 100 ml を加え、不溶物を濾別した。濾液を食塩水で洗浄し、酢酸エチル層をワットマン I ps 濾紙にて濾過後、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラム (Art. 9385 - 40 g, CHCl₃ : MeOH : 濃 NH₄ OH = 40 : 1 : 0.1) にて精製し、15.0 mg の標題化合物を結晶として得た。収率 55%

MASS : FAB (Pos.) m/e ; 361 (MH⁺)

【0053】実施例 7

6' - C - メチル - 3 - デアザネプラノシン A の合成：上記実施例 6 で得た 2', 3' - O - イソプロピリデン - 6' - C - メチル - 6' - O - (メトキシメチル) - 3 -

デアザネプラノシンAの保護体 150mg (0.42m mol) を5M-HCl-メタノール溶液 5ml中に加えて攪拌し、1時間後、反応液を濃縮した。数mlのメタノールを加え、再び減圧下濃縮し、この操作を3回繰り返した。得られた残渣にメタノールを加え、濃アンモニアにてpH 10とした後、減圧下濃縮した。エタノールを加え、3回減圧下濃縮した後、エタノールに溶かし、500mgのシリカゲルに吸着させてフラッシュシリカゲルカラム (Art. 9385-10g, CHCl₃: MeOH:濃NH₄OH=65:25:2にて溶出) に 10以上

て精製し、100mgの標題化合物を結晶として得た。収率87%エタノールにより再結晶し、プリズム晶を得た。

【0054】

MASS : FAB (Pos.) m/e ; 277 (MH⁺)
NMR ; (CD₃OD) δ ; 8.17 (s), 7.65
(d), 7.09 (d), 5.96 (s), 5.42 (m),
4.62 (d), 4.56 (q), 4.16 (t), 1.44
(d)

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 F 7/18

A 8018-4H